

慢性骨髄性白血病の長期生存例ならびに 急性転化時の治療に関する研究

第 2 編

慢性骨髄性白血病急性転化時の治療 に関する研究

岡山大学医学部第2内科教室（主任：木村郁郎教授）

北 川 中 行

（昭和58年4月13日受稿）

Key words：慢性骨髄性白血病，急性転化，
早期診断・早期治療，V(M)P療法

緒 言

慢性骨髄性白血病（以下CML）は造血器腫瘍に属するが、急性白血病と異り、成熟抑制を伴わない顆粒球系細胞の無制限増殖をそのもっとも特徴的な血液所見とする疾患である。通常慢性に経過するが、早晚その経過中において多くは急激に、ときにはごく緩徐に急性白血病にきわめて近似した病像への転換が惹起される。その頻度は70～90%以上に及ぶ^{1,2)}が、これは acute exacerbation, acute blastic transformation, blast(ic) crisis, terminal metamorphosis³⁾ などと呼ばれ、本邦ではもっぱら“急性転化（以下急転）”という用語が用いられている²⁾。従来、一旦急転を起すとその治療は白血病の中でもっとも困難であり、再び慢性期にもどすことはほとんど不可能とされ、平均2～3ヶ月のうちに死の転帰をとるのが常であった⁴⁻⁷⁾。CMLにおいてその平均生存期間の延長を大きく妨げ、急性白血病に比し治療の進歩を著しく遅延させてきた厚い壁がほかならぬこの急転であることは今日も早異論のないところとなっている^{1-3,8)}。したがってCMLの治療のポイントは、慢性期においては急転を阻止または可及的に遅延させ得るような方法を見出すこと、そしてもし急転が避け得ないとすれば、これを可及的すみや

かにかつ的確に診断して再び慢性期に導入し得るための至適治療法を見出すことの二点に要約される。

前者については近年数多くのアプローチが精力的に続けられた⁹⁻¹⁵⁾にもかかわらず、骨髄移植¹⁶⁾を除いては未だ確実な成果が挙げられたとはいえない。

ところで著者ら¹⁷⁾が第1編において行った本邦におけるCML長期生存例の調査の結果、これらの症例においてはいずれも何らかの要因により急転の遅延化が成立していることが判明した。そこで長期生存のための要因分析を行ったところ、薬剤要因としては慢性期に用いられた副腎皮質ステロイドならびに6-MPが抽出されたが、その真の評価については今後のprospective studyに待たざるを得ない。

一方教室の喜多嶋ら^{1,18)}は、これまで主として後者についてアプローチするため独自の急転早期診断基準を設定し、これに基づき早期治療を行うことにより急転後の生存期間の延長が得られることを発表してきたが、その成果は必ずしも満足すべきものではなかった。

しかるに近年急転の病態はきわめて多様性に富み、従来すべて骨髄性と考えられていた芽球の性状についてもリンパ芽球型（lymphoid crisis）が高率に含まれることが明らかとなり²⁰⁻²⁶⁾、

その治療法についても従来の一様な急性骨髄性白血病 (AML) に準ずる治療から新しい転換が求められるようになって来た^{27,28)}, そこで教室でも昭和50年頃より CML 急転時の治療方針を以下のごとく転換した。すなわち CML の経過中急転の早期診断基準に該当した症例ならびに明瞭な Hiatus Leukemicus の形成によって急転と診断された症例に対し, すべて一律に Vincristine (V), Prednisolone (P), 6-MP (M) などを用いた急性リンパ性白血病 (ALL) に準ずる mild な治療法により寛解導入を開始することを原則とした。その結果その後の治療成績には画期的進歩が認められるようになってきた。

そこで著者は, 従来 of AML に準ずる多剤併用療法により寛解導入を行った症例を historical control として, 近年の教室における CML 急転例の治療成績を retrospective に比較検討することを本論文の目的とした。

研究対象ならびに研究方法

岡山大学第2内科教室に入院加療した CML 患者のうち, 昭和45年1月より昭和55年3月の間に急性転化と診断された53例を研究対象とした (表1)。性別は男29例, 女24例で, 年齢は15

~77才 (中央値41才) であった。まず53例を表2のごとき Hiatus Leukemicus の定義のうち

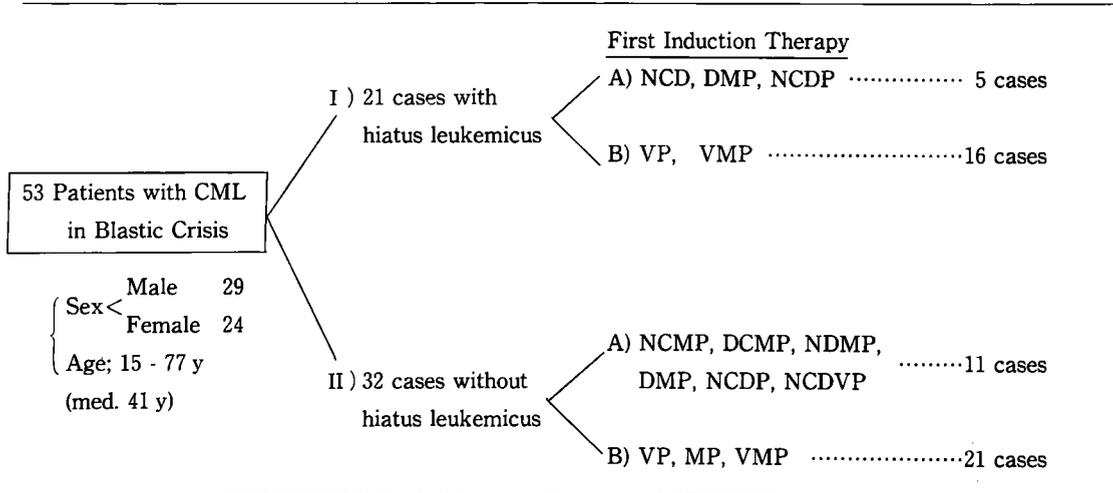
表2 Criteria for Hiatus Leukemicus

1) Mybl in P.B and/or BM (Leukemic Blasts)	≥ 20%
or 2) Promy in P.B	≥ 30%
Promy in BM	≥ 40%
or 3) Mybl + Promy in P.B	≥ 40%
Mybl + Promy in BM	≥ 50%

Mybl: Myloblast, Promy: Promyelocyte
BM: Bone Marrow, P.B: Peripheral Blood

いずれかを満たすことにより急転と診断された第I群21例と, Hiatus は未だ出現していないが, 表3に示すごとき早期診断基準¹⁾に基づいて急転と診断された第II群32例に分けた。次いで前者については, 表4に一括した治療法のうち N-CD, DMP, NCDP など AML に準ずる多剤併用療法により寛解導入療法を開始したA群5例 (男3:女2, 22~38才, 中央値28才) と, VP または VMP など ALL に準ずる mild な治療により寛解導入を開始したB群16例 (男10:女

表1 Patients characteristics and its classification



N: Neocarzinostatin, C: Cytosine arabinoside, D: Daunorubicin,
M: 6-Mercaptopurine, P: Prednisolone, V: Vincristine

表3 Criteria for Early Diagnosis of Blast Crisis in CML

a CMLの急性転化早期診断のための指標	
1. major parameters	
1)	慢性期治療に抵抗し、縮小傾向を欠くか、または急激に再腫大する脾腫
2)	末梢血または骨髄における Mybl. $\geq 5\%$
3)	末梢血または骨髄における Promy. $\geq 20\%$
4)	付加的染色体異常
5)	著明なリンパ節腫大、その他腫瘤形成
2. minor parameters	
1)	原因不明の発熱 (38°C 以上)
2)	四肢の神経痛様疼痛
3)	出血傾向の出現
4)	原因不明の貧血 (赤血球数300万以下)
5)	血小板数著減 (10万以下) または著増 (300万以上)
6)	慢性期治療に抵抗する白血球数の増加 (5万以上)
7)	末血または骨髄中の basophils の著増 (20%以上)
8)	骨髄穿刺 "dry tap"
9)	CRP 陽性化
10)	NAP 値上昇 (score ≥ 100)
b CML 急性転化の早期診断基準	
1)	major p. のみ 3 項目以上
2)	major p. 2 項目以上 + minor p. 1 項目以上
3)	major p. 1 項目以上 + minor p. 3 項目以上
4)	minor p. のみ 5 項目以上
以上のうちいずれかに該当した場合を急性転化早期とする。	

6, 26~71才, 中央値50才)に分け, 後者をやはり NCMP, DCMP, NDMP, DMP, NCDP, NCDVP など AML に準ずる強力な多剤併用療法により寛解導入を試みたA群11例(男4:女7, 26~62才, 中央値37才)と VP, MP, VMP により ALL に準ずる mild な寛解導入を試みたB群21例(男12:女9, 15~77才, 中央値38才)に分けてその治療効果を検討した。

急転の治療効果の判定基準は第1群については Canellos²⁸⁾ に準じて以下のごとく定めた。

①完全寛解(CR): 脾腫消失し, 末梢血では芽球および前骨髄球消失し, Hb 12g/dl 以上, WBC 12,000以下, Pl 15×10^4 以上, 一方骨髄では芽球5%以下となりほぼ正常に近い骨髄像, あ

表4 Chemotherapeutic Regimens utilized in the Treatment of 53 Patients with CML in Blastic Crisis

Regimens	Drugs	Standard Dose and Schedules per course	
VP	Vincristine	2.0mg/body	day1 (iv)
	Prednisolone	1.2-2.0mg/kg	day1-7(po)
MP	6-Mercaptopurine	2.0-2.5mg/kg	day1-7(po)
	Prednisolone	1.2-2.0mg/kg	day1-7(po)
VMP	Vincristine	2.0mg/body	day1 (iv)
	6-Mercaptopurine	2.0-2.5mg/kg	day1-7(po)
DMP	Prednisolone	1.2-2.0kg	day1-7(po)
	Daunorubicin	0.8-1.0mg/kg	day1-4(iv)
NCDP	6-Mercaptopurine	2.0-2.5mg/kg	day1-7(po)
	Prednisolone	1.2-2.0mg/kg	day1-7(po)
	Neocarzinostatin	400u/kg	day1-4(iv)
NCMP	Cytosine arabinoside	1.2-1.6mg/kg	day1-4(iv)
	Daunorubicin	0.8-1.0mg/kg	day1-4(iv)
	Prednisolone	1.2-1.5mg/kg	day1-4(po)
NDMP	Neocarzinostatin	400u/kg	day1-4(iv)
	Daunorubicin	0.8-1.0mg/kg	day1-4(iv)
	6-Mercaptopurine	2.0-2.5mg/kg	day1-4(po)
DCMP	Prednisolone	1.2-1.5mg/kg	day1-4(po)
	Daunorubicin	0.8-1.0mg/kg	day1-4(iv)
	Cytosine arabinoside	1.2-1.6mg/kg	day1-4(iv)
NCDVP	6-Mercaptopurine	2.0-2.5mg/kg	day1-4(po)
	Prednisolone	1.2-1.6mg/kg	day1-4(po)
	Neocarzinostatin	400u/kg	day3-6(iv)
	Cytosine arabinoside	1.2-1.6mg/kg	day1-6(iv)
	Daunorubicin	0.8-1.0mg/kg	day3-6(iv)
	Vincristine	2.0mg/body	day2 (iv)
	Prednisolone	1.2-2.0mg/kg	day1-6(po)

るいは hiatus 消失し慢性期 CML の骨髄像に復帰した場合。②不完全寛解(PR): 脾腫はなお残存するも著明し縮小し, 末梢血中の芽球および前骨髄球の絶対数が治療前の50%以下に減少するか, 骨髄中の芽球の比率が治療前の25%以下に減少した場合。

一方第II群については教室で定めた急転早期診断のための指標がすべて消失した場合をCR, major parameters が1項目または minor parameters が2項目残存している場合を PR, それ以外は無効(F)とした。

第I群における急転時の白血病芽球の性状に

つについては、塗沫標本上のメイ・ギムザ染色およびペルオキシダーゼ染色による形態学的観察、E-ロゼット、表面免疫グロブリン、既知の抗リンパ球血清などによる表面形質の同定²⁹⁾、田中らの方法による Terminal-nucleotidyl transferase (TdT) 活性の測定³⁰⁾、末梢血または骨髓細胞のギムザ (G) またはキナクリン (Q) 分染法による染色体分析³¹⁾などを行い、それぞれ治療効果との相関を求めた。

研 究 成 績

I. 明瞭な Hiatus 形成後に急性転化時の治療を開始した症例における治療成績

A) AML に準ずる多剤併用療法により寛解導入を開始した症例群 (I-A 群) の場合

1) 対象症例：5 例の年齢、性別、急転時新たに骨髓および末梢血に出現した幼若白血病細胞の百分率、寛解導入に用いられた治療法、治療効果、急転の診断からの生存期間などを一括表示すると表 5 のごとくである。すなわち 5 例中

表 5 Chemotherapy for CML in the Blastic Phase with Hiatus Leukemicus I-A Group treated with NCD(P) or DMP

No.	Name	Age	Sex	Bonemarrow		Peripheral blood		Regimens for first induction	Response	Survival from blastic crisis(M)
				Blasts (%)	Promy (%)	Blasts (%)	Promy (%)			
1	H.K.	28	m	10.0	41.6	3	37	NCD	CR	3.6
2	Y.F.	38	m	-	-	20	1	DMP	F	1.8
3	T.M.	32	f	13.8	29.0	29	17	NCDP	F	1.8
4	M.A.	25	f	50.6	10.8	42	4	NCDP	F	3.8
5	H.S.	22	f	8.0	47.2	5	38	NCDP	F	4.5

CR: Complete Remission F: Failure -: dry tap

症例 1 と症例 5 は共に末梢血および骨髓において前骨髓球が著増する型、症例 3 もこれに準ずる型であり、これらはいずれもいわゆる myeloid crisis に属する症例であった。これに対し症例 2 と症例 4 における芽球のメイ・ギムザ染色標本上における芽球の性状は、retrospective にみるとリンパ芽球様であり、ペルオキシダーゼ反応も陰性で、いわゆる lymphoid crisis に相当すると思われる症例であった。

2) 寛解率：これら 5 例に対しいずれも Daunorubicin を含む多剤併用療法による寛解導入

療法を行ったが、その結果 CR に達し再び慢性期に導入し得たのは症例 1 のみであり、他の 4 例はいずれも CR または PR の基準を満し得ず、寛解導入療法は無効と判定された。すなわち完全寛解率は 1/5(20%) であった。

3) 急転後の生存期間：これら 5 例が急転と診断されてから死亡するまでの期間は、最短 1.8 ヶ月、最長 4.5 ヶ月であり、その中央値は 3.6 ヶ月であった。

B) VP または VMP 療法など ALL に準ずる治療法により寛解導入を開始した症例群 (I-B 群) の場合

1) 対象症例：16 例の年齢、性別、急転時新たに骨髓に出現した幼若白血病細胞の百分率、塗沫染色標本上の形態学的所見より判断される性状、表面形質の検索のうち E-ロゼットおよび表面免疫グロブリン陽性率、抗 NALL-I 血清と反応する細胞の比率、芽球の TdT 活性値、染色体分析における染色体数のモードなどを一括して表示すると表 6 のごとくである。なお症例 2, 3, 5, 14 の 4 例は急転遅延化の目的で慢性期

に摘脾を受けた症例であり、症例 4 は初診時に急転と診断された症例である。

急転時新たに出現した幼若細胞の性状については、まず骨髓像において症例 12, 14, 15, 16 ではないずれも前骨髓球に相当する白血病細胞が芽球より優位を占め、いわゆる前骨髓球

型の急転であった。このメイ・ギムザ標本による所見に加え、ペルオキシダーゼ反応の結果も併せて形態学的に骨髓芽球様であると推定されたのは症例 11~16 の 6 例であり、症例 1~10 までの 10 例はいずれもリンパ芽球様と推定された。

次にこれら芽球の表面形質について E-ロゼット、表面免疫グロブリン (S-Ig)、抗リンパ球血清 (Anti-NALL-I) に対する反応などを検索し得た症例は 11 例であったが、そのうち 2, 3, 4, 5, 8 および 10 の 6 例はいずれも Null cell 型のリンパ芽球様細胞と判定された。

表6 Chemotherapy for CML in the Blastic Phase with Hiatus Leukemicus I-B: Group initially treated with VP or VMP

Case No.	Name	Age Sex	Leukemic cells		Morphology	Surface Marker			TdT (U/10 ⁸ cell)	Modal Chromosome Number	Response to VP or VMP	Survival from BC (M)
			Blasts. (%)	Promy (%)		E(+) (%)	sIg(+) (%)	Anti-NAI ₁ (+) (%)				
1	E.N.	30/F	50.0	8.0	Ly	1.1	15.0	4.0	10.5	-	CR	8.7
2**	S.K.	57/F	88.4	2.6	Ly	0.7	9.5	88.0	43.3	43, 45	CR	17.0
3**	Y.U.	26/M	64.6	4.8	Ly	5.3	11.5	78.4	10.9	46	CR	12.0
4***	T.T.	45/M	88.2	2.2	Ly	1.1	9.5	92.2	8.5	46	CR*	24.2
5**	E.F.	62/F	92.0	0	Ly	0	0	87.9	-	-	CR	10.0
6	M.M.	69/F	62.0	2.0	Ly	-	-	-	-	46	CR*	5.5
7	H.S.	56/M	68.8	8.8	Ly	8.0	8.0	14.0	64.2	45	CR*	8.0
8	T.T.	51/M	74.4	4.4	Ly	1.0	17.0	45.0	-	45	CR*	16.0
9	S.A.	44/M	51.0	6.0	Ly	1.6	8.5	11.0	2.1	46	PR*	2.0
10	I.Y.	48/M	85.2	0.4	Ly	1.0	4.0	89.0	14.9	45	F	5.0

11	K.H.	71/M	52.4	11.6	My	-	-	-	-	-	PR	1.0
12	Y.Y.	58/F	19.4	39.6	My	-	-	-	1.7	46	F	3.5
13	M.N.	40/M	28.6	19.0	My	-	-	-	-	46	F	1.0
14**	M.K.	41/F	2.4	53.2	My	0	0	1.2	0.8	46	CR	5.0
15	M.T.	32/M	7.6	43.0	My	0.8	0.9	0.9	-	47	F	2.5
16	S.N.	71/M	11.2	35.8	My	-	-	-	-	-	PR	20.5

Ly: Lymphoid My: Myeloid CR: Complete Remission PR: Partial Remission F: Failure
 CR* or PR*: CR or PR confirmed with chromosome analysis **: early splenectomised ***: presented as blast crisis
 -: not done BC: Blast Crisis sIg: surface Immunoglobulin TdT: Terminal Transferase E: E-rosetts

次に白血病細胞の TdT 活性を計測し得たのは16例中9例であったが、そのうち症例1, 2, 3, 4, 7, 10の6例はいずれも活性値の上昇を認め TdT 陽性と判定され、症例9, 12, 14の3例は陰性と判定された。

一方これら白血病芽球の染色体分析をなし得たのは16例中12例であったが、そのうちモードに相当する染色体数のみを表6に示した。低2倍体 (hypodiploid) を示したのは症例2, 7, 8, 10の4例であり、正2倍体 (diploidまたは pseudodiploid) は症例3, 4, 6, 9, 12, 13, 14の7例であり、高2倍体 (hyperdiploid) は症例15の1例のみであった。

2) 寛解率: 16例全例に対し VP 療法または一部 VMP 療法により初回寛解導入療法を行った結果、前記の診断基準に基づく CR に到達した症例は9例であり、完全寛解率は9/16(56.2%) に達した。CR 例のうち症例4, 6, 7, 8および PR の症例9においてはいずれも治療前に認められた染色体の核型異常 Ph¹+a が治療後は Ph¹のみとなり、いわゆる cytogenetical remission を示した(表7)。PR 例は症例9, 11, 16の3例であり、無効と判定されたのは症例10, 12, 13, 15の4例のみであった。

3) 急転後の生存期間: 昭和57年3月末現在におけるこれら全症例の急転の診断からの生存期間は、最短1.0ヶ月から最長24.2ヶ月に及び、中央値は6.7ヶ月であった。なお CR 例のみについて同様に検討すると、急転からの生存期間は5.5~24.2ヶ月で中央値10.0ヶ月となり、また急転後1年以上の長期生存例が16例中5例(31.3%)に達した。

なお A・B 両群における急転からの生存期間を図示すると図1のごとくであり、B群において明らかな延長が認められた。

II. 早期診断基準により急性転化と診断し、早期治療を行った症例における治療成績

A) AML に準ずる多剤併用療法により寛解導入を開始した症例群 (II-A群) の場合

1) 対象症例: 11例の年齢、性別、急転早期診断の根拠となった臨床症状または検査成績(急転早期診断基準該当の内訳)を一括表示すると表8のごとくである。すなわち急転早期診断の根拠となったパラメーターとしては、慢性期治療に抵抗する脾腫の増大、未だ Hiatus は形成していないが末梢血または骨髄における芽球または前骨髄球の増加傾向を示すものが多かった。

2) 寛解率: これに対し NDMP, NCDP, DCMP,

表7 寛解例におけるVP療法前後の染色体分析

Case No.	Name	Karyotype before treatment with VP	Karyotype after treatment with VP
4.	T.T.	47, XY, Ph ¹ , +Ph ¹	46, XY, Ph ¹
6.	M.M.	46, XX, Ph ¹ 46, XX, Ph ¹ , -4, +t(1;4)(q22;q31) del(7)(q11)	46, XX, Ph ¹
7.	H.S.	45, XY, Ph ¹ , -7 46, XY, Ph ¹	46, XY, Ph ¹
8.	T.T.	46, XY, Ph ¹ 45, XY, Ph ¹ , -20, -21, i(9q), t dic(20;21)(q13;q22)	46, XY, Ph ¹
9.	S.A.	46, XY, Ph ¹ 46, XY, Ph ¹ , -6, +t(1;6)(q25;q25) 46, XY, Ph ¹ , -15, +t(1;15)(q12;p11)	46, XY, Ph ¹

NCMP, NCDVPなどの多剤併用療法が試みられているが、その結果CRに導入し得たのは症例5, 9, 11の3例のみであった。PRは症例4, 7, 10の3例で、残り5例はいずれも無効と判定された。3)急転後の生存期間:急転の診断より死亡までの期間は2.6ヶ月~22.8ヶ月(中央値6.0ヶ月)

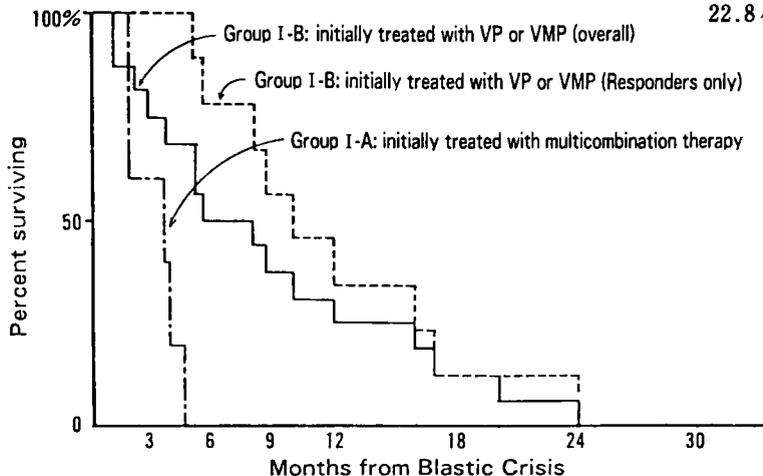


図1 Survival Curve in CML in the Blastic Phase with Hiatus Leukemicus

表8 Chemotherapy for CML in the Blastic Phase early diagnosed without Hiatus Leukemicus Group II-A, initially treated with Multicomination Regimens

Case No.	Name	Age/Sex	Parameters used for Early Diagnosis of Blast Crisis	Initial Therapy Regimen	Induction Response	Survival from BC(M)
1	YT	48/M	SP(++) , PB-B1 6.0%, PB-Ba 25.0%, BM-dry, RBC 227x10 ⁴ , P1t 5.9x10 ⁴	NDMP	F	2.6
2	JM	47/M	SP(++) , BM-dry, CRP(+), Neuralgia	NCDP	F	3.2
3	MK	27/M	SP(++) , PB-B1 6.0%, PB-Pro 24.0%	NCDP	F	3.5
4	MF	48/M	PB-B1 12.0%, PB-Pro 23.0%, P1t 8.7x10 ⁴	DMP	PR	3.9
5	KI	37/F	SP(++) , BM-B1 11.2%, BM-Pro 23.2%, Neuralgia	NCD	CR	5.5
6	TT	60/F	BM-B1 9.6%, BM-Pro 26.6%, CRP(+), NAP 156	NCDP	F	6.0
7	MT	34/F	PB-B1 16.0%, BM-dry, CRP(+), NAP 152	NCDP	PR	7.1
8	KY	34/F	PB-B1 6.0%, BM-Pro 30.4%, Neuralgia, Bleeding	DCMP	F	7.1
9	SY	26/F	SP(++) , PB-Pro 23.0%, BM-B1 5.2%	NCMP	CR	8.7
10	NT	36/F	SP(++) , PB-B1 9.0%, BM-dry, Ph ¹ +α	NCDVP	PR	11.1
11	EK	62/F	BM-B1 6.8%, BM-Ba 27.2%, RBC 293x10 ⁴ , P1t 303x10 ⁴ , BM-dry	NCDP	CR	22.8

SP(++): Chemo-refractory huge splenomegaly, PB: Peripheral Blood, BM: Bone Marrow, BM-dry: BM-dry tap
B1: Leukemic Blasts, Pro.: Leukemic Promyelocytes, Ba: Basophils

月)であった。なおCR例のそれは5.5~22.8ヶ月(中央値8.7ヶ月)となり、急転後1年以上の長期生存例は11例中1例(9.1%)であった。

B) VP, MP, VMP など ALL に準ずる治療法により寛解導入を開始した症例群 (II-B群) の場合

1) 対象症例: 21例についてA群同様に分析し一括表示すると表9のごとくである。すなわち

急転の早期診断の根拠となった各パラメーターについてはA群との間にとくに著明な差異は認められなかった。ただ症例8, 11, 17の3例はいずれも初診時に急転と診断された症例であり、症例1は Banti 氏病と誤られて、また症例18は急転遅延化の目的でそれぞれ摘脾を受けた症例である。

2) 寛解率: MP, VP, VMP のいずれかにより

表9 Chemotherapy for CML in the early diagnosed Blastic Phase without Hiatus Leukemicus Group II-B, initially treated with VP, MP or VMP-Regimens

Case No.	Name	Age/Sex	Parameters used for Early Diagnosis of Blast Crisis	Initial Induction Therapy		Survival from BC (M)
				Regimen	Response	
1	YK	53/F	PB-B1 5.0%, BM-dry, WBC 51,300, Plt. 9.5×10^4	MP	CR	37.3
2	UT	24/M	BM-Pro 31.2%, PB-Ba 21%, WBC 190,000, Neuralgia	MP	CR	43.5
3	TT	35/M	Sp(++), BM-Pro. 32.2%, WBC 105,000, CRP(++), double Ph ¹	MP	PR	21.6
4	IM	26/F	Sp(++), BM-B1 8.4%, BM-Pro. 27.2%, double Ph ¹	MP	CR	20.0
5	YO	25/M	Sp(++), WBC 53,000, CRP(++), Fever>38°C	MP	F	19.3
6	TT	60/F	BM-B1 6.42%, BM-Pro 34.8%, PB-Ba 20%	MP	CR	19.0
7	MF	38/F	Sp(++), BM-B1 5.4%, BM-Pro 23.0%, WBC 79,000, CRP(+)	VMP	PR	17.2
8**	TO	47/F	Sp(++), Ly-Node(++), BM-Pro 30.8%	VP	CR	15.0
9	YT	45/M	Sp(++), PB-B1 9.0%, BM-dry, CRP(++), Fever>38°C	MP	CR	13.1
10	KY	15/M	Sp(++), BM-B1 6.8%, BM-Pro. 21.2, RBC 266×10^4	VMP	PR	11.2
11**	MM	20/F	Ly-Node(++), WBC 88,000, PB-B1 6.0%	VP	CR	13.0
12	RU	56/F	Sp(++), PB-B1 13.0%, BM-Pro 22.6%, CRP(++), NAP 185	MP	CR	10.0
13**	SS	62/M	BM-B1 7.0%, BM-Pro. 25.4%, Plt. 7.1×10^4 , CRP(++)	VP	PR	9.0
14	SK	52/M	Sp(++), BM-Pro. 23.2%, WBC 117,000, CRP(+)	M-VP	CR	8.5
15	YU	77/M	Sp(++), WBC 78,000, Neuralgia	VP	PR	8.0
16	EK	21/M	Sp(++), PB-Ba 24.0%, RBC 211×10^4 , WBC 263,000	MP	PR	7.8
17**	MK	43/M	Sp(++), PB-Pro. 25.0%, Bleeding(++)	VP	CR	32.0(+)
18*	SF	21/M	BM-dry, WBC 102,000, PB-Pro. 29%, Neuralgia	VP	PR	6.8
19	SS	29/M	Sp(++), BM-Pro 29.4%, Neuralgia, Tumor Formation,	VP	F	7.8
20	SM	66/F	BM-B1 10.8%, BM-dry, Neuralgia, WBC 53,000	VP	PR	6.0
21	IY	21/F	Sp(++), BM-dry, CRP(++), Plt. 3.5×10^4 , Fever>38°C	VP	F	4.1

* early splenectomized, **presented as blast crisis, ***Ph¹(-), BM: Bone Marrow, PB: Peripheral Blood, Sp(++): chemorefractory splenomegaly, Ly-Node(++): remarkable Lymphadenopathy, B1: Leukemic Blast, Pro: Leukemic Promeleocytes, Plt: Platelets, BM-dry: BM dry tap.,

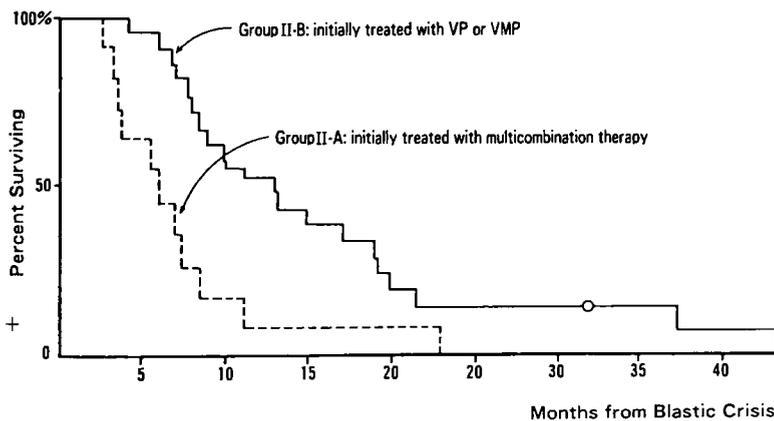


図2 Survival Curve in CML in the Blastic Phase early diagnosed and treated

初回寛解導入療法を受けCRに達したのは21例中10例(47.6%)であった。

3) 急転後の生存期間: 急転の診断より死亡までの期間は4.1~43.5ヶ月(中央値13.0ヶ月)であったが, CR例のみについてみると8.5~43.5ヶ月(中央値17.0ヶ月)に及んだ。また急転後1年以上の長期生存例は21例中11例(52.4%)に達した。

なおA, B両群における

急転早期診断からの生存期間を図示すると図2のごとくであり、やはりB群において明らかな延長が認められた。

考 案

CMLの治療が、生存期間の延長という視点から見ると急性白血病に比べて著しく遅れてしまったこと^{1)~3)}、治療の進歩を阻む主たる要因がCMLの臨床経過中にきわめて高率に惹起される急性転化にあることは、緒言ならびに前編¹⁷⁾においてすでに述べて来たところである。

そこでこの急転の発現を阻止または可及的に遅延化しようとする試みが過去10年余にわたり世界的に数多くなされて来た。すなわち急転の原因となる新しい異常悪性クローンが最初に発生し増殖する場を脾とみなし、これを早期に除去しておこうとする選択的摘脾療法^{13)~15)}、急転後異常増殖する悪性クローンはすべてPh¹陽性細胞の突然変異により生ずるものであるとして、慢性期のうちにこのPh¹陽性細胞の撲滅をはかろうとする強力な多剤併用療法^{10),32)}、急転には宿主の免疫不全が関与するとして、BCGにallogenicな培養細胞を混じて接種する免疫療法^{11),12)}などがあるが、そのいずれにおいても急転の阻止または急転までの期間の明らかな延長が確認されるまでに至っていない。

急転が避け得られないとするならば、これを可及的にかつ的確に診断し、早期治療を開始することにより生存期間の延長をはかることが次善の策となるであろう。教室の喜多嶋ら³³⁾はHiatus形成前2~3ヶ月の臨床像ならびに血液所見の経時的推移の明らかなCML自験例のretrospectiveな解析により急転を示唆する異常所見を抽出し、急転早期診断基準原案を設定、その後の症例の蓄積により表3のごとく改変した。これによって急転と診断された症例に対しては直ちに慢性期の治療を中止し、急転期の治療に変更することにより、Hiatusの形成をみて初めて急転期の治療を開始した群に比べて急転後の生存期間に有意の延長のみられることを明らかにしたが¹⁸⁾、得られた成績は当初に期待されたものには及ばなかった。

従来CML急転時の治療は久しくAMLに準

ずるとされてきた^{4~7)}。その発想の根拠となっていたものは、そもそもCMLは骨髄系の細胞が成熟抑制を伴うことなく腫瘍性に無制限増殖する疾患であり、したがって急転期に急増する芽球は当然骨髄芽球であるとする固定観念であり、芽球の性状についての詳細な検討は行われていなかった。1973年McCaffreyら³⁴⁾は従来正常の胸腺細胞中のみ存在すると考えられていた酵素であるterminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)活性をALLの芽球に見出し、非リンパ性白血病の芽球ではほとんど活性上昇の認められないことから、TdTはリンパ芽球の重要な指標とみなされるようになった。さらに1974年Sarin, Galloら³⁵⁾は急転したCMLの1症例の末梢血芽球に著しく高いTdT活性を検出し、同様な報告が相次いでなされた。以後芽球の形態学的特徴、表面形質の検索などがあらためて行われるようになり、CML急転の中にはいわゆるlymphoblastic crisisが約1/3程度存在することが確認されるに至った。

一方1971年Canellosら³⁶⁾はCML急転例30例に対しVincristineとPrednisoloneの併用療法(VP療法)を行い、6例(20%)にCR、3例(10%)にPRが得られたこと、そしてresponderの急転後の平均生存期間は10.5ヶ月に達したと報告し大きな注目を集めていたが、lymphoblastic crisisの存在はVP療法に有力な理論的根拠を与えることとなった。

以上のようなCML急転の病態ならびに治療における近年の模索と進歩をふまえて、著者らは昭和50年6月より当科に入院せるCML急転症例に対し、早期診断例も含めMP, VP, VMPなどALLに準ずるmildなregimenにより初回寛解導入療法を行ってきたが、CML急転早期診断例に対しかかる治療法を試みた報告は未だ認められない。その治療成績を従来のAMLに準ずる多剤併用療法により初回寛解導入を行った症例群のそれと比較検討するにあたり、明確なHiatusが形成されて初めて急転と診断、治療した症例群と、明瞭なHiatusは未だ形成されていないが急転を示唆するいくつかのパラメーターの出現により早期診断基準に基づいて急転と診断、治療した群とを区別することなく

論ずることは、治療効果の判定、急転後の生存期間の算定などにあって混乱を招く恐れがあり必ずしも妥当であるとは言えないので、一応急転診断時における Hiatus の有無により対象症例をまず 2 群に分けた後、各群において両者を別々に比較検討することとした。

ではその際の Hiatus とは具体的にいかなる血液像、骨髄像を示した場合を指すかについては、内外において確立されたものがない。そこで CML 急転においては芽球のみならず前骨髄球の増加がしばしば重要な意義を有する³⁷⁾ことも考慮して、本論文では Hiatus の criteria を表 2のごとく定めた。すなわちそのいずれかを満足する限り他の所見は何ら認められなくても急転と診断するに異論の余地のないよう限界値を設定した。近年鎌田ら³⁸⁾は CML 急転の型を、急性型、移行型、腫瘤形成型の 3 型に分類しているが、ここでいうところの Hiatus の認められる症例は急性型に相当する。

一方かかる criteria を満足するような Hiatus の形成がみられない時点で急転と診断する根拠とした早期診断基準は、表 3 に示すごときパラメーター 15 項目の組合せより成るものであり、教室の喜多嶋らにより提唱され、今日本邦ではひろく用いられるに至っているものである^{1,2)}。これにより急転と診断された II-A 群、II-B 群の各症例が実際いかなるパラメーターに該当したかは表 8、表 9 に一括表示した通りである。該当項目の組合せは各症例によりそれぞれ異なるが、いずれも上記の Hiatus の発現の近接が強く示唆されるものか、鎌田の分類による移行型あるいは腫瘤形成型に相当する。該当項目としてもっとも頻度の高かったのは、A、B 両群いづれも「慢性期の治療に抵抗する脾腫」であり、その他のパラメーターについても両群の間に大きな偏りはみられなかった。

次に急転の治療効果の判定規準に関しては未だ確立されていないので、Hiatus 形成例に対しては Canellos の基準を、早期診断例については本論文において前記のごとく新たに規定したものを使用した。いずれの場合でも CR とは急性白血病の場合と異り、Ph¹ 染色体は保持したまま CML 慢性期に復した場合であって、Ph¹

染色体を欠く正常造血細胞の回復を意味するものではない。

さて得られた治療成績 (表 10) のうち、まず I-A 群、すなわち Hiatus 形成後多剤併用療法を行った 5 例では 1 例が CR になったのみで、他の 4 例はいずれも無効と判定された。また急転後の生存期間も中央値 3.6 ヶ月にとどまった。5 例中 4 例の NCD (P) 療法は³⁹⁾AML に対して用いられるもっとも代表的な Daunorubicin、Cytosine arabinoside に Neocarzinostatin、Prednisolone を加えて 4 日連続投与、7~10 日休薬を 1 コースとして繰り返す方法で、ほぼ同じ時期に入院した AML 症例に対しては 80% 前後の寛解率を示す regimen であったにもかかわらず、CML 急転例に対しては全く異った反応を示したことになる。自験例はわずか 5 例であるが、他の CML 急転時の regimen としての Foley らの VAMP 療法⁴⁾、Hayes らの ABOP 療法⁵⁾、Vallejos らの COAP または DOAP 療法⁶⁾ など多剤併用療法の寛解率はいずれもきわめて低率で、急転後の生存期間も 3 ヶ月以内にとどまっている。また川島ら⁴⁰⁾は Cytosine arabinoside、Daunorubicin の加わった 1968 年以降とそれ以前で CML 急転後の 50% 生存期間でわずか 1 ヶ月の延長を認めたと過ぎないとしている。AML と CML の急転でかかる差異の生じた成因として以下のごとき可能性が考えられる。①急転に際し新たに出現したクローンに属する白血病細胞が慢性期に用いられた薬剤によりすでにアルキル化剤などに対して耐性になっていること。②たとえ多剤併用療法によりこれを除去し得ても、CML では慢性期すではほぼ 100% の造血細胞が Ph¹ を有する白血病細胞で占められており⁴¹⁾、ごくわずかに残存していると仮定される正常造血細胞⁴²⁾も長期にわたる慢性期の化学療法により絶滅してしまうため、AML の場合のような骨髄無形成後の正常造血の回復が全く期待し得ないこと。③慢性期 CML の造血幹細胞も同様に障害を受けているため、CML 慢性期造血像への回復も極度に遅延化し、いわゆる “chemotherapy death” を招く結果になり易いこと。④急転の約 1/3 はいわゆる “lymphoid crisis” であるとすれば、ALL に対して

表10 Summary of Results on Chemotherapy of CML in Blast Crisis

CR-Rate(%)		Median Survival from BC(M) (Range)		Over 1 year Survivors from BC(%)	
I-A	I-B	I-A	I-B	I-A	I-B
1/5(20.0)	9/16(56.2)	3.6 (1.8-4.5)	6.7 (1.0-24.2)	0/5(0)	5/16(31.3)
II-A	II-B	II-A	II-B	II-A	II-B
3/11(27.2)	10/21(47.6)	6.0 (2.6-22.8)	13.0 (4.1-43.5)	1/11(9.1)	11/21(52.4)

AML の治療をしたことになることなどである。

次に I-B 群すなわち Hiatus 形成後 VP または VMP 療法を行った症例群における治療成績について検討すると、16例中 9 例 (56.2%) という高率に CR が得られ、しかもそのうち 4 例については染色体分析においてもこれが確認されたが、このような成績は AML に準ずる寛解導入療法を行っていた当時には決して経験できないものであった。これは同様な治療を行った Canellos³⁶⁾ の場合の 30 例中 6 例 (20%)、坂本ら⁴³⁾ の場合の 24 例中 6 例 (25%) の CR 率と比較しても著しく高率であるが、その理由に関しては以下のごとく考察される。すなわち本論文において I-B 群に分類された症例は、前記の criteria を満足する様な明瞭な Hiatus を有する症例のみに限定したため、いわゆる lymphoblastic crisis に相当する症例が他の報告例に比しより多く含まれる結果となっているためであろうと思われる。実際芽球の性状についてのメイギムザ染色、ペルオキシダーゼ反応による形態学的観察、表面形質に関する免疫学的検索などから総合的にリンパ芽球性であると同定された症例が 16 例中 10 例 (62.5%) を占めており、これは同種の他の報告例に比し明らかに高率である。

ついで本群における芽球の性状と VP 療法の効果との相関について考察するに、まず形態学的にリンパ芽球様と考えられた 10 例中 8 例が CR に達している。またリンパ芽球様と考えられた 10 例のうちで表面形質の検索をなし得た 9 例中 6 例が Null cell 型 (Non T, Non B 型) と判定され、そのうち 1 例を除きいずれも CR に

達している。リンパ芽球型が骨髄芽球型に比し VP 療法によく反応することは当然であろうが、T-cell 型、B cell 型リンパ芽球だと反応し難い。しかるに CML の lymphoid crisis の場合ほとんど Null cell 型を示すことが多く、Janosy²⁴⁾ らは 19 例中 16 例が Non T,

Non B 型であったと報告しており、著者らの成績もほぼこれに一致するものであった。一方 TdT 活性が高値を示し TdT 陽性と判定された 6 例中 5 例が CR に達し、他の 1 例のみが無効であった。田中³⁰⁾、坂本ら⁴³⁾ も TdT が CML 急転例に対する VP 療法選択のための有力な指標となるとしている。ただ自験例で形態学的に myeloid と判定され、TdT も陰性と判定された 1 例 (症例 14) が CR に達し、他の TdT 陰性の 1 例 (症例 9) が PR に達したことは注目に値する。谷脇⁴⁴⁾ らは初回 TdT 陽性の lymphoid crisis、次回は TdT 陰性の myeloid crisis を起し、いずれも VP 療法が著効した 1 例を報告している。さらに芽球の染色体分析と VP 療法との相関について Canellos ら²⁸⁾ は hypodiploidy を示すものに寛解率が高いと報告しているが、自験例では hypodiploidy を示した 4 例中 3 例、pseudodiploidy を示した 7 例中 4 例がそれぞれ CR に達し、hyperdiploidy を示した 1 例は無効であった。hypodiploidy を示す症例が何故に VP 療法により高い寛解率を示すかについての明瞭な説明は未だなされていない。なお表 7 に一括した 5 例はいずれも急転に際し $Ph^1 + \alpha$ の核型を有するクローンの出現を認めたが、VP 療法後にはこれらのクローンがいずれも消失し、いわゆる cytogenetical remission に達している。しかし Ph^1 は寛解後も残存しており、 Ph^1 が陰性となった症例は 1 例もなかった。すなわち CML 慢性期への復帰がなされたのみであり、これは近年数多く報告されるようになった Ph^1 陽性の急性白血病²⁷⁾ との鑑別点の 1 つとされている。

次に I-B 群における急転後の生存期間について検討するに、対象とした16例は昭和57年3月末現在で全例死亡しているが、全例を含めると1.0~24.2ヶ月(中央値で6.7ヶ月)、CR 到達例のみだと中央値で10.0ヶ月となり、急転後1年以上の長期生存例が16例中5例(31.3%)にも及んでいることは注目される。症例9および症例11がいずれも PRに達しながら生存期間がそれぞれ2ヶ月および1ヶ月にとどまったのは、前者はステロイド潰瘍に基づく腸管出血が、後者は高齢者で敗血症および急性肺炎が直接死因となったものであり、補助療法がより適切に行われていたならばさらに延長し得たことは明らかである。症例4は急転後の生存期間が24.2ヶ月に達し、その間社会復帰が可能であった。Canellos⁴⁵⁾は急転後28ヶ月生存し得た症例を報告しているが、本例はこれに次ぐものといえる。

いずれにしても、Hiatusを伴う CML急転に際し多剤併用により寛解導入を行った I-A群に比し、VP または VMP 療法を用いた I-B群において飛躍的な寛解率の向上、急転後生存期間の延長が得られたといえよう。

ところで CML 急転時の治療としては、一般的にいつても、これを可及的早期にかつ的確に診断して早期治療を行うべきであることは概念的にも容易に理解されるところである。教室では急転早期診断基準の報告と共に昭和45年初よりこれを適用し、早期診断例に対する早期治療法として、ごく初期には 6 MP + Prednisolone などをを用いていたが、ほどなく AML に準ずる多剤併用療法、とりわけ Cytosine arabinoside, Daunorubicin, Neocarzinostatin などを中心とした 4~5 剤の組合せによる強力な regimen を用いて骨髄を一時的に aplasia とする方法をとった。それが本論文における II-A 群に相当する。Hiatus 形成後に多剤併用療法を試みた I-A 群に比べると、寛解率、急転後の生存期間共にやや改善されたものの、寛解導入療法以後骨髄が I 群の場合と同様な成因而より長期にわたり低形成にとどまり寛解に至らぬものが11例中5例に及ぶ、急転後の生存期間も中央値で 6.0ヶ月、急転後1年以上の長期生存例は11例中1例のみにとどまった。その後、前記のごとき I-B 群に

における VP 療法の成果、早期診断、早期治療を開始したごく初期における MP 療法の成績がむしろ多剤併用療法に勝ることなどから、昭和50年半ば頃より急転早期診断例に対しても VP または VMP 療法により初回寛解導入療法を実施することにした。これに先の MP 療法を試みた症例を加えたものが II-B 群の21例である。その治療成績は CR 率で47.6%、急転診断後の平均生存期間のうち全例の中央値で13.0ヶ月、CR 例のみのそれぞれ17.0ヶ月、急転後1年以上の生存率では52.4%に達した。これを A 群の治療成績と比較すると、その間の補助療法の進歩を考慮しても I 群の場合と同様に飛躍的な改善が認められたといえよう。かかる進歩の要因としては、早期診断例の中にも、その比率は明らかでないが、当然含まれていたと推定される lymphoid crisis に相当する症例に対し V (M)P 療法が著効を奏したこと、たとえ myeloid crisis に相当する症例であっても、V(M)P 療法は多剤併用療法に比べると骨髄抑制はきわめて軽微であり、いわゆる chemotherapy death にあたる症例の比率を確実に減少させることができたためなどが考えられる。

以上 I 群、II 群のいずれにおいても B 群の治療成績が A 群に勝ることは確実であるが、ついで I 群と II 群の間での成績を比較するにあたってはなお考慮されるべき点がいくつか残されている。すなわち I 群と II 群では CR の判定基準がやや異なるため両群の寛解率の優劣を正確に比較することはできないであろう。また急転後の生存期間については早期診断基準設定の過程を考慮する時、II 群は I 群より 1~2 ヶ月早く急転と診断されていることになり、この期間を差し引いて両群を比較する必要がある。また II 群の場合、急転の病型として鎌田らのいわゆる移行型が含まれている可能性があり、急転後の生存期間の延長をただちに治療のみに帰することはできないことはもちろんである。これらの点を考慮しながら I-B 群と II-B 群の治療成績を比較するに、CR 率については I-B 群56.2%に対し II-B 群47.6%でむしろ前者に高い傾向が認められるが、上記のごとく判定基準の差を考慮すれば有意とは認めがたい。急転後の平均生存

期間では中央値で I-B 群 6.7ヶ月に対し II-B群 13.0ヶ月、急転後1年以上の生存率では I-B群 31.3%に対し II-B群 52.4%であり、上記の諸点を考慮してもなお II-B群において明らかな優位が認められる。したがって、4群を通じると II-B群においてもっとも良好な治療成績が得られたことになる。

以上の成績を総括すると、CML 急転時においては以下のごとき対策によりこれに応ずることが現状においてはもっとも望ましいと考えられる。すなわちまず早期診断基準により急転を可及的早期に、かつ的確に診断し、V (M) P 療法によって早期に寛解導入療法を行う。また急転早期診断の機会を逸し、Hiatus の形成が認められた場合においてもやはり全例に V (M) P 療法を用いて寛解導入をはかるのを原則とする。

結 語

CML 急転時における至適治療法を見出す目的で、教室における自験例を主として retrospective に検討した。

対象症例は、昭和45年1月より昭和55年3月の間に急転と診断された53例で、これを明らか

な Hiatus Leukemicus の出現により急転と診断された第 I 群と、Hiatus の出現前に早期診断基準により急転と診断された第 II 群に大別し、その各々を AML に準ずる強力な多剤併用療法により初回寛解導入療法の行われた A 群と、ALL に準ずる mild な初回寛解導入療法の行われた B 群に分けた。

治療成績を総括すると、I・II群を通じて B 群の成績は A 群に勝り、4群を通じると II-B群においてももっとも良好な治療成績が認められた。すなわち CML 急転時の化学療法を行うにあたっては、まず早期診断基準により急転を可及的早期にかつ的確に診断し、V (M) P 療法によって早期に寛解導入療法を行い、また急転早期診断の機会を逸し Hiatus の形成が認められた場合においても、やはり V (M) P 療法を用いて寛解導入をはかるのが目下の段階における至適治療法であると考えられる。

尚、本論文の要旨は第40回日本血液学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った木村郁郎教授ならびに直接の御指導をいただいた喜多嶋康一助教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

1. 喜多嶋康一, 木村郁郎: 急性転化. 新潟シンポジウム, 慢性骨髄性白血病, 内野治人, 柴田昭編, 医歯薬出版, 東京, pp.144-151, 1979.
2. 太田和雄: 白血病の臨床 E: 慢性骨髄性白血病, 新版日本血液学全書 6, 丸善, 東京, pp.439-456, 1979.
3. Gunz, F and Baikie, A.G.: Leukemia, 3rd Ed, Grune & Stratton, New York, pp. 330-331, 1974.
4. Foley, H.T., Bennett, J.M. and Carbone, P.P.: Combination chemotherapy in accelerated phase of chronic granulocytic leukemia. *Arch. Int. Med.* 123: 166-170, 1969.
5. Hayes, D.M., Ellison, R.R., Glidewell, O., Holland, J.F. and Silver, R.T.: Chemotherapy for the terminal phase of chronic myelocytic leukemia. *Cancer chemo. Rep. Part 2*, 4: 233-247, 1974.
6. Vellejos, C.S., Trujillo, J.M., Cork, A., Bodey, G.P., McCredie, K.B. and Freireich, E.J.: Blastic crisis in chronic granulocytic leukemia: Experience in 39 patients. *Cancer* 34, 1806-1812, 1974.
7. Spiers, A.D.S., Costello, C., Catovsky, D., Galton, D.A.G. and Goldman, J.M.: Chronic granulocytic leukemia: Multiple-drug chemotherapy for acute transformation. *Brit. Med. J.* 3, 77-80, 1974.
8. 喜多嶋康一, 北川中行: 慢性骨髄性白血病長期生存例, *Medicina.* 15, 1131-1133, 1978.
9. 内野治人, 太田和雄(司会): 慢性骨髄性白血病治療の問題点. *臨床血液* 19: 372-411, 1978.
10. Cunningham, I., Gee, T., Dowling, M., Chaganti, R., Bailey, R., Hopfan, S., Bowden, L., Turnbull, A., Knapper, W. and Clarkson, B.: Results of treatment of Ph¹ + chronic myelogenous leukemia with an

- intensive treatment regimen (L-5 Protocol). *Blood* 53 : 375—395, 1979.
11. Sokal, J.E., Aungst, C.W. and Grace, J.T.: Immunotherapy in well-controlled chronic myelocytic leukemia. *N.Y. state J. Med.* 73 : 1180—1185, 1973.
 12. Sokal, J.E., Aungst, C.W., Snyderman, M. and Gomez, G.: Immunotherapy of chronic myelocytic leukemia: Effects of different vaccination schedules. *Ann. New York Acad. Sci.* 277 : 367—383, 1976.
 13. Spiers, A.S.D., Baikie, A.G., Galton, D.A.G., Richards, H.D.H., Wiltshaw, E., Goldman, J.M., Catovsky, D., Spencer, J. and Peto, R.: Chronic granulocytic leukemia: Effect of elective splenectomy on the course of disease. *Brit. Med. J.* 1 : 175—179, 1975.
 14. Didolkar, M.S., Millelman, A., Gomaz, G. and Elias, E.G.: Evaluation of splenectomy in chronic myelogenous leukemia. *Surg. Gyne. Obst.* 142, 689—692, 1976.
 15. Ihde, D.C., Canellos, G.P., Schwartz, J.H. and Devita, V.T.: Splenectomy in the chronic phase of chronic granulocytic leukemia, Effects in 32 patients. *Ann. Int. Med.* 84, 17—21, 1976.
 16. Fefer, A., Cheever, M.A., Thomas, E.D., Boyd, C., Ramberg, R., Glucksberg, H., Buckner, C.D. and Storb, R.: Disappearance of Ph¹-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N. Engl. J. Med.* 300, 333—337, 1979.
 17. 北川中行：本邦における慢性骨髄性白血病長期生存例に関する臨床統計的研究。岡山医学会誌 in press
 18. 喜多嶋康一：慢性骨髄性白血病治療の問題点，急転の立場から，臨床血液 19, 386—391, 1978.
 19. 喜多嶋康一：慢性骨髄性白血病の最近の諸問題，医学のあゆみ 106, 523—529, 1978.
 20. Boggs, D.R.: Hematopoietic stem cell theory in relation to possible lymphoblastic conversion of chronic myeloid leukemia. *Blood* 44, 449—453, 1974.
 21. Gall, J.A., Boggs, D.R., Chervenick, P.A., Pan, S. and Fleming, R.B.: Discordant patterns of chromosome changes and myeloblast proliferation during the terminal phase of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 47, 347—353, 1976.
 22. Sarin, P.S., Anderson, P.N. and Gallo, R.C.: Terminal deoxynucleotidyl transferase activities in human blood leucocytes and lymphoblast cell lines: High levels in lymphoblast cell lines and in blast cells of some patients with chronic myelogenous leukemia in acute phase. *Blood.* 47, 11—20, 1976.
 23. Beard, M.E.J., Durrant, J., Catovsky, D., Wiltshaw, E., Amess, J.L., Brearley, R.L., Kirk, B., Wrigley, P.E.M., Janossy, G., Greaves, M.F. and Galton, D.A.G.: Blast crisis of chronic myeloid leukemia, I. Presentation simulating acute lymphoid leukemia. *Brit. J. Haematol.* 34, 167—178, 1976.
 24. Janossy G., Greaves, M.F., Revesz, T., Lister, T.A., Roberts, M., Durrant, J., Kirk, B., Catovsky, D. and Beard, M.E.J.: Blast crisis of chronic myeloid leukemia, II. Cell surface marker analysis of 'Lymphoid' and myeloid cases. *Brit. J. Haematol.* 34, 179—192, 1976.
 25. Shaw, M.T., Bottomley, R.H., Grozea, P.N. and Nordquist, R.E.: Heterogeneity of morphological, cytochemical and cytogenetic features in the blastic phase of chronic granulocytic leukemia. *Cancer* 35, 199—207, 1975.
 26. Rosenthal, S., Canellos, G.P., DeVita, V.T.Jr. and Galnick, H.R.: Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 49, 705—714, 1977.
 27. 喜多嶋康一：慢性白血病の診断・治療の趨勢，日本医事新報，2955, 3—10, 1980.
 28. Canellos, G.P., DeVita, V.T., Whang-Peng, J., Chabner, B.A., Schein, P.S. and Young, R.C.: Chemotherapy of the blastic phase of chronic granulocytic leukemia: Hypodiploidy and response to therapy. *Blood* 47, 1003—1009, 1976.
 29. Tsubota, T., Minowada, T., Nakazawa, S., Sinks, L.F., Han, T., Higby, R.I. and Pressman, D.: Corre-

- lation of surface markers of cells of human lymphatic leukemias with disease type. *J. Natl. Cancer Institute* **59**, 845—850, 1977.
30. Tanaka, M., Kaneda, T., Hirota, Y., Yoshida, S. and Kitajima, K.: Terminal deoxynucleotidyl transferase in the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Am. J. Hemat.* **9**, 287—293, 1980.
 31. Miyamoto, K: Chromosome abnormalities in patients with chronic myelocytic leukemia. *Acta Med. Okayama* **34**, 367—382, 1980.
 32. Goto, T., Nishikiori, M., Arlin, Z., Gee, T., Kempin, S., Burchenal, J., Strife, A., Wisniewski, D., Lambek, C., Little, C., Jhanwar, S., Chaganti, R. and Clarkson, B.: Growth characteristics of leukemic and normal hematopoietic cells in Ph¹ + chronic myelogenous leukemia and effects of intensive treatment. *Blood* **59**, 793—808, 1982.
 33. 喜多嶋康一, 石崎雅信, 長尾忠美, 高橋功, 木下日出男, 島田明人, 森脇洋司, 上村致信: 慢性骨髄性白血病急性転化の早期診断・早期治療に関する臨床的研究. *臨床血液*, **13**, 560—568, 1972.
 34. McCaffrey, R., Smoler, D.F., and Baltimore, D.: Terminal deoxynucleotidyl transferase in a case of childhood acute lymphoblastic leukemia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70**, 521—525, 1973.
 35. Sarin, P.S., and Gallo, R.C.: Terminal deoxynucleotidyl transferase in chronic myelogenous leukemia. *J. Biol. Chem.* **249**, 8051—8053, 1974.
 36. Canellos, G.P., DeVita, V.T., Whang-Peng, J. and Carbone, P.P.: Hematological and cytogenetic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia. *Blood* **38**, 671—679, 1971.
 37. 山口潜, 千葉一夫, 上田英雄: 急性前骨髄球性白血病症例と前骨髄球の著しい増加を認めた慢性骨髄性白血病的急性転化例. *臨床血液*, **10**, 127—128, 1969.
 38. 鎌田七男: CML 急性転化の subgroup 化. 新潟シンポジウム, 慢性骨髄性白血病. 内野治人, 柴田昭編, 医歯薬出版, pp. 151—152, 1979.
 39. 上村致信: 急性骨髄性白血病の化学療法に関する研究, 第2編 Neocarzinostation を中心とした多剤併用療法による寛解導入療法. *岡山医学会誌* **89**, 693—699, 1977.
 40. 川島康平, 上田龍三, 吉川治哉, 江崎幸治, 西脇洋, 大野竜三, 今井邦之, 植谷忠昭, 山田一正: 慢性骨髄性白血病的急性転化について. *臨床血液* **14**, 676—682, 1973.
 41. 鎌田七男, 小熊信夫, 田中龍二, 大北威, 高橋宏, 内野治人, 伊藤千賀子, 木村弘: 慢性骨髄性白血病初期像の観察 —— 被爆者検診データによる追跡. *長崎医学会誌* **51**, 175—179, 1976.
 42. Chervenick, P.A., Ellis, L.D., Pan, S.F. and Lawson, A.L.: Human leukemic cells: In vivo growth of colonies containing the Philadelphia (Ph¹) chromosome. *Science* **174**, 1134—1136, 1971.
 43. 坂本忍, 飛田系太, 須田啓一, 加納康彦, 高久史麿: 白血病における TdT 活性と VP 療法 —— 慢性骨髄性白血病を中心として —— *癌治療学会誌* **17**, 115—118, 1982.
 44. 谷脇雅史, 前田平, 枝川潤一, 藺田精昭, 井出透, 沢井公和, 三沢信一, 阿倍達生, 瀧野辰郎, 沢田博義: TdT 陽性の lymphoid crisis と TdT 陰性の myeloid crisis とと思われる急性転化をおこし, いずれも VP 療法が著効した CML の 1 例. *臨床血液* **21**, 1923—1930, 1980.
 45. Canellos, G.P., Whang-Peng, J., Schnipper, L. and Brown, III C.H.: Prolonged cytogenetic and hematologic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia. *Cancer* **30**, 288—293, 1972.

**STUDIES ON THE LONG-TERM SURVIVORS IN CHRONIC
MYELOGENOUS LEUKEMIA AND THE CHEMOTHERAPY OF ITS
BLASTIC PHASE**

Part 2 Studies on the Chemotherapy of Blastic Phase of CML

Nakayuki KITAGAWA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

To improve the effect of chemotherapy of chronic myelogenous leukemia(CML) in blastic phase, the following clinical analysis were conducted.

1) The present study consisted of 53 adult patients with CML, who were registered to the 2nd Department of Medicine, Okayama University Hospital and diagnosed as blastic phase between from January 1970 to March 1980. There were 29 males and 24 females, and age ranged from 15 to 77 years (median: 41).

2) These 53 patients were divided into 4 groups. i) Group I—A (5 cases) was diagnosed as blastic crisis(BC) with hiatus leukemicus(HL) and initially treated with multicombination chemotherapy such as NCD, DMP or NCDP regimens (N: Neocarzinostatin, C: Cytosine arabinoside, D: Daunorubicin, M; 6-Mercaptopurine, P: Prednisolone). ii) Group I-B (16 cases) was diagnosed as BC with HL and initially treated with VP or VPM regimens (V: Vincristine, P: Prednisolone, M: 6-Mercaptopurine). iii) Group II-A (11 cases) was early diagnosed as BC without HL according to our established criteria, and initially treated with multicombination chemotherapy such as NCMP, DCMP, NDMP, NCDP or NCDVP. and, iv) Group II-B (21 cases) was early diagnosed as BC without HL and initially treated with VP,MP, or VPM.

3) Complete remission(CR) rate of each group was 20.0% in Group I-A, 56.2% in Group I-B, 27.3% in Group II-A and 47.6% in Group II-B.

4) Median survival and its surviving ranges after BC of each group were 3.6 months (1.8-4.5), 6.7 (1.0-24.2), 6.0 (2.6-22.8) and 13.0 (4.1-43.5). Median survival of CR-responders was 3.6, 10.0, 8.7 and 17.0 months, respectively.

5) The rate of one-year survivors of each group was 0%, 31.3% 9.1% and 52.4%.

6) In conclusion, the most ideal approach to prolongation of the survival period of CML patients after entering BC is i) to diagnose BC as early and accurate as possible, and ii) to treat these patients initially with rather mild regimens such as VP or VPM, instead of aggressive regimens with multicombination drugs.